

P-2019/35718

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0009271**Solicitud de patente a nombre de **ADAMA AGAN LTD.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ADAMA AGAN LTD., domiciliada en Israel, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **11263**, notificado electrónicamente el 21 de julio de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificaciones a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veintitrés (23) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se ha modificado la reivindicación 1 para reclamar un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir el ácido hipofosforoso en un compuesto intermedio del compuesto de la fórmula (II); esta era la materia reclamada en la antigua reivindicación 24. Las modificaciones específicas de dicha reivindicación y su soporte, se muestra a continuación:

Reivindicación 1 modificada	Soporte y base (al menos)
24-1. Un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir ácido hipofosforoso en el compuesto de fórmula (II): donde R es alquilo C₁-C₆ o bencilo y R₁ es metilo, ~~por el proceso de cualquiera de las~~	Reivindicación 24 tal como se presentó

~~reivindicaciones 5-17~~ que comprende los pasos de	
(a) preparación del compuesto <u>intermedio de proceso</u> de fórmula (II) a partir de ácido hipofosforoso	• Página 42 Líneas de discusión 2 – 4 • Reivindicación 5 tal como se presentó
por <u>esterificación-alkilación</u> comprendiendo,	• Ejemplo 1 Página 34 • Ejemplo 3 Página 37 • Ejemplo 4 Página 39 • Página 42 Último párrafo
i. <u>esterificación</u>,	• Realizaciones en las páginas 28 - 30
haciendo reaccionar ácido hipofosforoso con un alcohol alquílico o bencílico C₁ -C₆ en un disolvente no polar en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación para dar el compuesto de fórmula (I) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{P}-\text{OR} \\ \\ \text{H} \end{array}$ (yo), donde R es alquilo C₁ - C₆ o bencilo ; y	• Reivindicación 5 tal como se presentó
ii. <u>alkilación</u>, por	• Realización Página 29 Líneas 26-28
reaccionar con un agente alkilante en presencia de <u>al menos una</u> base, para dar el compuesto de fórmula (II),	• Reivindicación 5 tal como se presentó
<u>donde la base se selecciona de un grupo que consiste esencialmente en hidruro de sodio; sodio metálico; NaOH ; K₂CO₃ ; metóxido de sodio; sal de diisobutil amida; MeONa/MeOH (solución al 30%); 4-dimetilaminopiridina; diazabicyclo[2.2.2]octano;</u> <u>terc-butóxido de potasio; terc-butóxido de sodio; piridina; 2-picolina; Et₃N ; i- Pr₂NEt ;</u>	• Página 29, línea 26 a Página 30 línea 6

<u>alquil-OMetal (alcóxido de metal); KH ; Alquilo MgX ; NaNH₂ y diisopropilamida de litio</u>	
~~en el que cada paso se lleva a cabo en el mismo recipiente en un disolvente no polar, y~~ en el que el producto del ~~paso (a) de~~ <u>esterificación (i)</u> no se purifica ni se aísla antes del ~~paso (b) etapa de alquilación (ii)~~ , y	Reivindicación 5 tal como se presentó
~~donde, cuando el paso de esterificación (i) precede inmediatamente al paso de alquilación (ii), el paso de alquilación (ii)~~	Página 28, Línea 24 a Página 29 línea 4
se lleva a cabo en la misma olla y en ~~un~~ <u>lo mismo</u> solvente no polar <u>usado en el paso de esterificación (i) y</u>	Reivindicación 5 tal como se presentó
~~25 El proceso de la reivindicación 24, que comprende además:~~ (b) convertir el <u>proceso intermedio</u> compuesto de fórmula (II) obtenido en el paso (a) a glufosinato.	- Reivindicación 25 tal como se presentó - Página 42 Líneas de discusión 2 – 4

1.2 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 4 a 7, 17, 24-31 y 33-35.

1.3 En vista de las modificaciones previas, se reenumeran las reivindicaciones y sus dependencias.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número reivindicaciones que el capítulo reivindicatorio previo, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad y concisión de las Reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada una de las objeciones, me permito señalar lo siguiente:

3.1. Indica el examinador que las reivindicaciones 1, 2, 5, 10, 15, 22, 27, 28, 29, 36 no son concisas porque las definiciones de disolvente no polar, agente de alquilación, una base, un ácido, condiciones de deshidratación, agente de metilación, agente de transferencia, agente quelante, desproteger el grupo, hidrolizar, un alcohol alquílico, R3 es un grupo de protección amina y R4 es un grupo de protección de ácido carboxílico; comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección.

- A fin de superar la objeción, se ha realizado una generalización razonable teniendo cada alternativa soporte en la descripción.

3.2. Solicita el examinador definir la marca "Aliquat ® 336" de la reivindicación 16 (nueva reivindicación 11).

- A fin de superar la objeción, se ha reemplazado la marca "*Aliquat* ® 336" por "Cloruro de N-metil-N,N,N-trioctilamonio".

3.3. Indica el examinador que las reivindicaciones 5, 19-20, 23-24, 33-34 repiten materia a patentar.

Siguiendo las recomendaciones del examinador, no se incluyen en esta oportunidad las antiguas reivindicaciones 24 y 34.

3.4. Afirma el examinador las reivindicaciones 27 y 28 no son claras. Adicionalmente, las reivindicaciones 23 a 26 y 29 a 36 son redundantes, pues repiten materia que ya se ha divulgado en las reivindicaciones anteriores.

- Se eliminaron dichas reivindicaciones quedando superada la objeción.

3.5. Indica el examinador que la reivindicación 5 no está debidamente sustentada en la descripción porque nada en el capítulo descriptivo muestra el desarrollo de una etapa de reacción del ácido hipofosforoso con un alquilo C1-6, en las páginas 37 y 39 a 41 de la descripción se observa que el ácido hipofosforoso reacciona es con un alcohol alquilado seleccionado de n-butanol o metanol.

- Dicha reivindicación no se incluye en esta oportunidad.

En vista de lo anterior es posible afirmar que el pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad es claro y conciso, cumpliendo con los requerimientos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de Invención

Afirma el examinador que solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que se refiere a 2 grupos inventivos.

A fin de superar la objeción, todas las reivindicaciones han sido modificadas para depender de una única reivindicación independiente que se basa en la reivindicación original 24.

Es posible observar que todo el alcance de la protección buscado en las reivindicaciones presentadas originalmente se representa en las reivindicaciones modificadas, es decir, una única invención. Sin embargo, se han introducido varias enmiendas restrictivas para que esta reivindicación independiente predomine, de la que dependen todas las demás.

En vista de lo anterior, es posible determinar que el pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad tiene un grupo común inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del artículo 25 de la Decisión 486.

4.1 Novedad

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 4, 17, 19, 20, 21 carecen de novedad sobre el documento **US20100063063** (D1).

A este respecto, se solicita tener en cuenta que todas las reivindicaciones han sido modificadas para dependen de una única reivindicación independiente que se basa en la reivindicación original 24, la cual ha sido considerado novedosa sobre el arte previo. En vista de ello, la objeción planteada por el examinador no aplica para el pliego que se presenta en esta oportunidad.

En consecuencia, es posible establecer que las reivindicaciones presentadas previamente son novedosas frente al arte previo citado por el examinador, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.

5. Nivel inventivo

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 5 a 26 y 29 a 36 en vista de las publicaciones US20100063063 (D1) y Nifant'ev E. Y. (D2), siendo el documento D1 considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención reclamada. Tal como se ha indicado previamente, se solicita tener en cuenta que todas las reivindicaciones han sido modificadas para dependen de una única reivindicación independiente que se basa en la reivindicación original 24, la cual ha sido considerado novedosa sobre el arte previo.

No obstante, lo anterior, se desea llamar la atención sobre los aspectos de la presente solicitud, que dan nivel inventivo a la misma. Primeramente, hacemos notar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese

sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, deseamos aclarar que los antecedentes citados por el examinador no sugieren ni hacen evidentes las ventajas técnicas del método reivindicado por la presente solicitud, al menos por las razones expuestas a continuación: La presente solicitud desarrolla vías de síntesis en la que la reacción se inicia con material comercial, de sencilla manipulación, en un proceso que es altamente eficiente, de bajo costo y amigable para el medio ambiente.

Se resalta que el "disolvente no polar" mencionado en la reivindicación 1 se define como uno o más de ciclohexano, xileno, benceno, tolueno, metiletilcetona y metilisobutilcetona (MIBK)". Por lo tanto, el solvente no polar usado en el paso (a) de la reivindicación 1 modificada no incluye THF (tetrahidrofurano). Además, la base citada en la reivindicación 1 se define como "al menos una base seleccionada del grupo que consiste en hidruro de sodio, metal de sodio, NaOH, K₂CO₃, metóxido de sodio (MeONa), sal de diisobutilamida, entre otras. Por lo tanto, la base utilizada en el paso (a) de la reivindicación 1 modificada no incluye "n-butil litio (n-BuLi)" y "1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU)".

Mediante el uso del disolvente no polar en la síntesis de esterificación-alquilación de un solo recipiente es muy efectivo, debido a que la síntesis parte de una solución de HPA en agua que es económica y de manipulación sencilla. De esta manera, no existe necesidad de preparar HPA puro que es inestable y peligroso. El agua es eliminada azeotrópicamente en el transcurso de la reacción, mientras la reacción procede tranquilamente. No es necesario aislar el producto del primer paso de esterificación y el paso de alquilación se realiza en el mismo recipiente, usando el mismo sistema disolvente. La recuperación de los disolventes mencionados puede realizarse de manera muy sencilla, reduciéndose así el costo de producción.

Las reacciones involucradas en las vías de síntesis descritas son fáciles de realizar y no requieren un equipamiento sofisticado. Los procesos descritos pueden incrementarse sin dificultades hasta alcanzar la escala de manufactura. Los intermedios sintetizados y sus mezclas son relativamente inocuas y convenientes para su manipuleo.

Como se puede ver, el proceso reclamado se basa en los materiales de partida simples, económicos y disponibles comercialmente, empleando una ruta de síntesis conveniente y directa sin necesidad de un equipamiento sofisticado. La síntesis

propuesta puede aplicarse fácilmente en la manufactura de glufosinato a escala industrial. El proceso reclamado es ventajoso para el medio ambiente, debido a la minimización de la producción de residuos y al tratamiento de estos. Los reactivos usados en el proceso descrito son muy sencillos de manipular, reduciéndose así los riesgos en las instalaciones de manufactura y reduciendo la inversión de dinero requerida para el manipuleo de productos químicos peligrosos en la planta. Se descubrió que la síntesis de alquiléster del ácido metilfosfínico mediante un proceso de la presente invención puede mejorar de modo significativo la conversión y el resultante aislado del producto deseado.

Por lo tanto, la presente invención tal como se define en el pliego reivindicatorio modificado está asociado con un nivel invento, cumpliendo así con el requerimiento según el artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones que se presentan en esta oportunidad tienen un concepto común inventivo, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486; y
- iii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 23 reivindicaciones.
- Recibo por concepto de Tasa de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

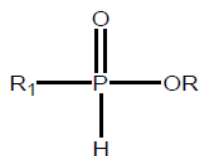
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir el ácido hipofosforoso en un compuesto intermedio del compuesto de la fórmula (II)

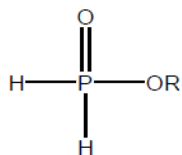


(II)

en la que R es un alquilo C₁-C₆ o bencilo y R₁ es metilo, en donde el proceso comprende los pasos de:

- (a) Preparar el compuesto intermedio de la fórmula (II) a partir de ácido hipofosforoso por esterificación y alquilación, en donde

(i) esterificación por reacción del ácido hipofosforoso con un alcohol alquílico o bencílico C₁-C₆ en forma no polar solvente en presencia de un ácido bajo deshidratación condiciones para dar el compuesto de fórmula (I)



(I) ,

en la que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo;

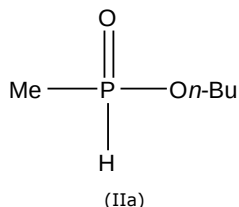
(ii) alquilación mediante la reacción con un agente alquilante en la presencia de al menos una base, para dar la compuesto intermedio de la fórmula (II), en el que el agente alquilante es un agente metilante, donde la base se selecciona de un grupo que consiste esencialmente de hidruro de sodio; sodio metálico; NaOH, K₂CO₃; metóxido de sodio; sal de diisobutil amida; MeONa/MeOH (30% solución); 4-dimetilaminopiridina;

diazabicyclo[2.2.2]octano; terc-butoxido de potasio; terc-butoxido de sodio; piridina; 2-picolina; Et₃N; i-Pr₂NEt; alquil-OMetal (alcóxido de metal); KH; Alquilo MgX; NaNH₂ y diisopropilamida de litio, y donde el producto del paso de esterificación (i) no es ni purificado ni aislado antes del paso de alquilación (ii), y en el que, cuando el paso de esterificación (i) precede inmediatamente al paso de alquilación (ii), el paso de alquilación (ii) se lleva a cabo en el mismo recipiente en el mismo disolvente no polar utilizado en el paso de esterificación (i); y

(b) convertir el compuesto intermedio de la fórmula (II) obtenido en el paso (a) en glufosinato.

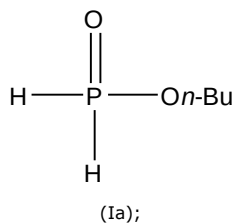
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (I) se preparó en el mismo disolvente no polar y sin ser aislado del disolvente no polar antes de reaccionar con el agente de alquilación en presencia de una base, o en el que la reacción de alquilación es realizada en el mismo recipiente y en el mismo disolvente no polar que la reacción que preparó el compuesto de la fórmula (I).
3. El proceso según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R es metilo o *n*-butilo.
4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el disolvente no polar es tolueno.
5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el ácido es ácido sulfúrico.
6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el agente de metilación es sulfato de dimetilo.
7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la base es una o más seleccionadas del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio y sal de amida de diisobutilo.

8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que en el paso (i) las condiciones de deshidratación comprenden calentamiento, la presencia de un secuestrante de agua, o ambos; o en el que el paso (a) se realiza bajo reflujo en condiciones Dean-Stark.
9. El proceso según la reivindicación 8, en el que el secuestrante de agua es cloruro de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio o cribas moleculares.
10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la alquilación del paso (ii) se realiza en presencia de un agente de transferencia de fase y/o un agente quelante.
11. El proceso según la reivindicación 10, en el que el agente de transferencia de fase es Bu₄NX, MeNBu₃X, Cloruro de N-metil-N,N,N-trioctilamonio, Oct₄NX, Oct₃NMeX, Me₄NX o Ph₄PX, en donde X=Cl, Br, I o HSO₄, y el agente quelante es 18-corona-6, 15-corona-5, 12-corona-4 o PEG-400.
12. El proceso según una cualquiera una de las reivindicaciones 1-11 en donde el paso (a) es para preparar el compuesto intermedio de la fórmula (IIa):



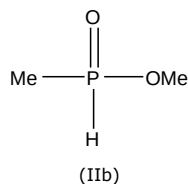
que comprende los pasos de:

- (i) hacer reaccionar una solución acuosa de ácido hipofosforoso con alcohol n-butílico en presencia de ácido sulfúrico en condiciones de deshidratación para obtener el compuesto de la fórmula (Ia)



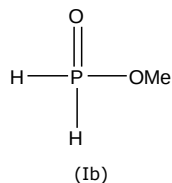
y

(ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (a) con dimetil sulfato en presencia de metóxido de sodio, en donde cada paso es realizado en tolueno, y en donde el producto del paso (i) no es purificado ni aislado antes del paso (ii); o en donde el paso (a) es para preparar el compuesto intermedio de la fórmula (IIb):



que comprende los pasos de:

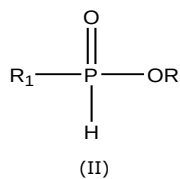
(a) hacer reaccionar una solución acuosa de ácido hipofosforoso con alcohol metílico en presencia de ácido sulfúrico en condiciones de deshidratación para obtener el compuesto de la fórmula (Ib)



y

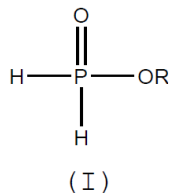
(b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (a) con dimetil sulfato en presencia de metóxido de sodio, en donde cada paso es realizado en tolueno, y en donde el producto del paso (a) no es purificado ni aislado antes del paso (b).

13. En un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el paso (a) para preparar el compuesto intermedio de la fórmula (II):



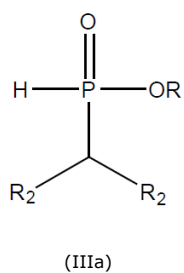
en la que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo y R₁ es metilo, que comprende los pasos de:

(i) reaccionar el ácido hipofosforoso con un alcohol alquílico C₁-C₆ o alcohol bencílico en presencia de un ácido bajo condiciones de deshidratación en un solvente no polar para obtener el compuesto de fórmula (I)



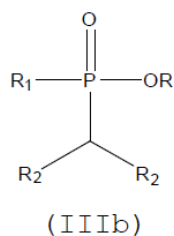
donde R es C₁-C₆ alquilo o bencilo;

(ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con un ortoformiato de trialquilo para obtener el compuesto de fórmula (IIIa):



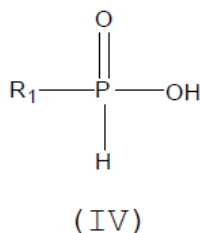
donde R es O-alquilo, donde el producto del paso (i) no es ni purificado ni aislado antes del paso (ii), y en el que el paso (ii) se lleva a cabo en la misma olla y en el mismo solvente no polar como paso (i); y,

(iii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (ii) con un agente alquilante en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (IIIb):



donde R es alquilo C₁-C₆ o bencilo; R₁ es metilo; y R₂ es O-alquilo, y donde el agente alquilante es un agente metilante;

(iv) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (iii) con un ácido para obtener un compuesto de fórmula (IV):

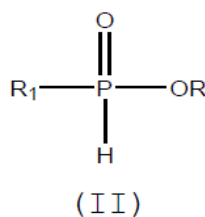


donde R₁ es metilo; y

(v) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (iv) con un alcohol alquílico o bencílico en presencia de un ácido bajo condiciones de deshidratación en un solvente no polar para obtener el compuesto intermedio de la fórmula (II).

14. El proceso según la reivindicación 13, en el que el paso (iii) se lleva a cabo en el mismo recipiente que los pasos (i) y (ii); y/o donde los pasos (iv) y (v) se llevan a cabo en el mismo recipiente.

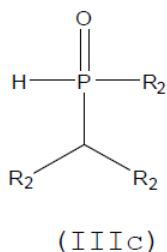
15. El proceso según la reivindicación 1, en el que el paso (a) para la preparación del compuesto intermedio de la fórmula (II):



donde

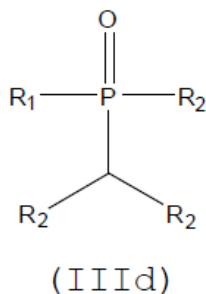
R es alquilo C₁-C₆ o bencilo, y R₁ es metilo,
comprende los pasos de:

(i) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un trialquilo ortoformiato para obtener el compuesto de fórmula (IIIc):



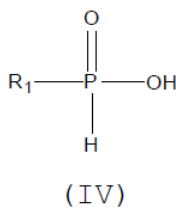
donde cada R2 es O-alquilo;

(ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con un agente alquilante en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula (IIIId):



donde R1 es metilo; y cada R2 es O alquilo, en el que el agente alquilante es un agente metilante, y en el que el producto del paso (i) no se purifica ni se aísla antes del paso (ii);

(iii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (ii) con un ácido para obtener el compuesto de fórmula (IV):



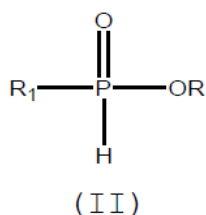
donde R1 es metilo; y

(iv) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (iii) con un alcohol alquílico C1-C6 o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto intermedio de la fórmula (II),

donde el producto del paso (iii) no se purifica ni se aísla antes del paso (iv).

16. El proceso según la reivindicación 15, en el que el paso (i) y el paso (ii) se llevan a cabo en el mismo recipiente; y/o donde el paso (iii) y el paso (iv) se llevan a cabo en el mismo recipiente.

17. El proceso según la reivindicación 1, en el que el paso (a) para preparar el compuesto intermedio de la fórmula (II)

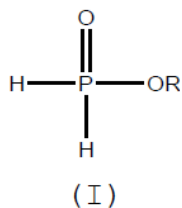


donde,

R es alquilo C1-C6 o bencilo, y R1 es metilo,

comprende los pasos de:

(i) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un alcohol alquílico o bencílico C1-C6 en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto de fórmula (I)



donde,

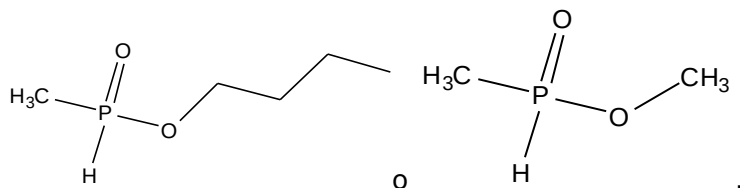
R es alquilo C₁-C₆ o bencilo; y

(ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con un agente alquilante en presencia de una base para obtener el compuesto intermedio de la fórmula (II), donde el agente alquilante es un agente metilante,

en el que el paso de alquilación (ii) se lleva a cabo en el mismo recipiente y en el mismo disolvente no polar que la reacción de esterificación del paso (i).

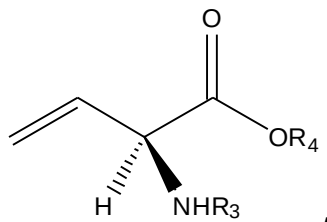
18. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en el que R es metilo o n-butilo.

19. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y 13-18, en el que el compuesto intermedio de la formula (II) tiene la estructura

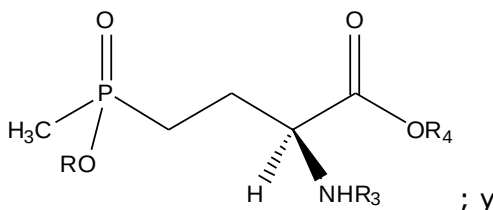


20. El proceso según cualquier una de las reivindicaciones 1-19, en donde el paso (b) comprende:

(i) hacer reaccionar el compuesto intermedio de la fórmula (II) obtenido en el paso (a) con un compuesto que tiene la estructura:

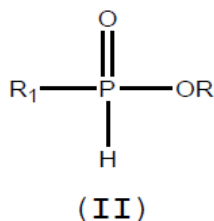


en la que R₃ es un grupo de protección amina y R₄ es un grupo de protección de ácido carboxílico, para obtener un compuesto que tiene la estructura:



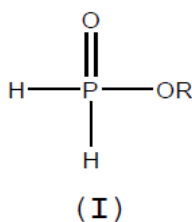
(ii) desproteger el grupo de protección amina R_3 , desproteger el grupo de protección de ácido carboxílico R_4 e hidrolizar el grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o bencilo R para producir glufosinato.

21. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el paso (a) para preparar el compuesto intermedio de la fórmula (II)



donde R_1 es metilo y R es butilo, comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con n-butanol en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar, para obtener el compuesto de fórmula (I)



donde R es butilo; y

(ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con un agente de metilación que es cloruro de metilo, en presencia de una base, para obtener el compuesto intermedio de fórmula (II),

P-2019/35715 (NC2019/0009271)

Reivindicaciones modificadas con la respuesta a la Acción Oficial 11263

Septiembre 26, 2022

donde la base es una o más seleccionadas del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio y diisobutilo sal de amida.

22. El procedimiento según la reivindicación 21, en el que el disolvente no polar es tolueno.

23. El proceso según la reivindicación 21 ó 22, en el que el paso (i) y el paso (ii) se llevan a cabo en el mismo recipiente.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0009271
Recibo: 22-85912
Fecha: 26/09/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 733398
CUS: 1673017245

Patente PCT
PROCESO PARA PREPARAR BUTILÉSTER DEL ÁCIDO METILFOSFÍNICO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000